

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) № de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction)

2.133.024

(21) № d'enregistrement national :

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.12107

(15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

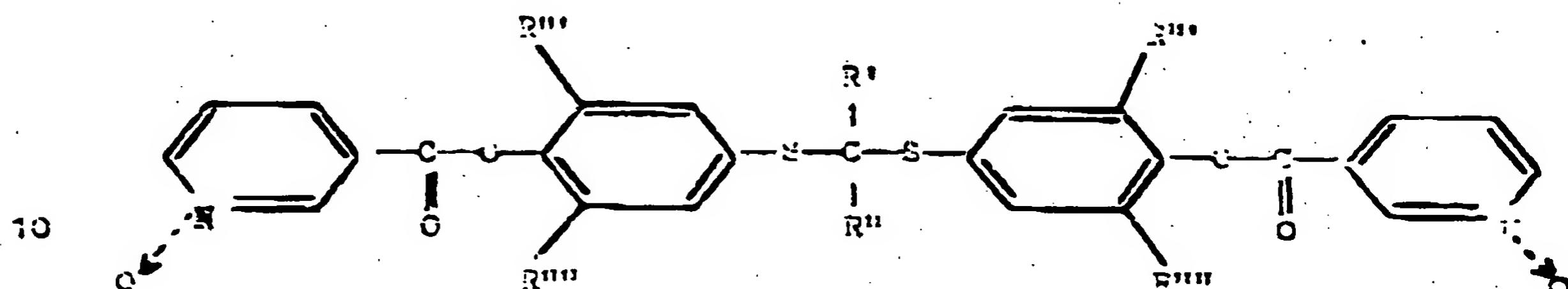
- (22) Date de dépôt 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.
 Date de la décision de délivrance..... 30 octobre 1972.
 Publication de la délivrance B.O.P.I. - «Listes» n. 47 du 24-11-1972.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.
- (71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire :
- (54) Dérivés nicotiniques du probucol.
- (72) Invention de : Robert Aries.
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

71 12107

2133024

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis(hydroxy-4-pénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-après :

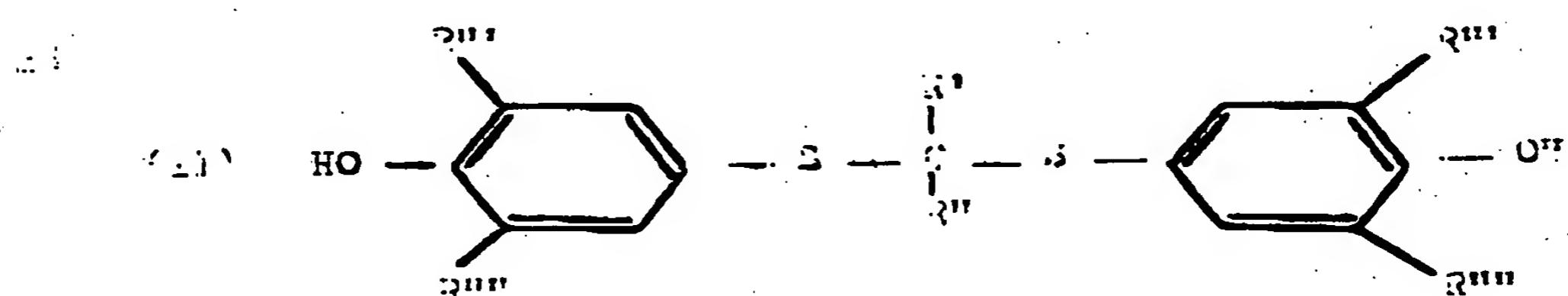


Dans cette formule, la fonction hydroxyle est facultative; R¹ représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène; R² représente un reste méthyle ou éthyle; R³ représente un reste tertio-yle ou tertiobutyle; R⁴ représente un atome d'hydrogène.

Ces composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypotensorielles et hypoglycémiantes.

L'invention vise également les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'énhydride de l'acide nicotinique ou de son 1,4-le sur un bis(hydroxy-4-pénylthio) alcane de formule générale ci suivante :



où les variables R¹, R², R³, R⁴ sont telles qu'il est indiqué précédemment.

La réaction est effectuée, en présence, dans un liquide inert servant de solvant ou non oxydant, ou ce par exemple, un hydrocarbure, un tétrachlorure, un chlorocyclohexane, un N,N-dialkylamido ou leurs dérivés halogénés. En présence, à une température supérieure à celle de l'auto-combustion, par exemple, celle du matériau au solvant au contact de l'air.

Le produit de la réaction, en présence d'une base constitutive à fixer l'acidité de l'acide nicotinique, est alors isolé par extraction de cette base, suivi d'un

<1>>Z:

par exemple, un hydrocarbre ou un carbonate alcalin, une arine tertiaire ou un hétérocycle azoté substitué, ou dérivés formant tout ou partie ou en totalité le solvant des réactifs ou produits. Ce sont aussi utilisables les mêmes métalliques présentement connues dans l'industrie chimique et pharmaceutique.

Exemple 1

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

200 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de tri-thyline sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotinoyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sèche refroidit, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis(hydroxy-4 phénylthio) clair, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple I, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
Bis(nicotinoyloxy)-4 diertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy)-4 iso-royl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

Exemple 3

En remplaçant le chlorure de ricinolide par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxycde de nicotinoyle dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 diertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ethyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

71 12107

3

2133024

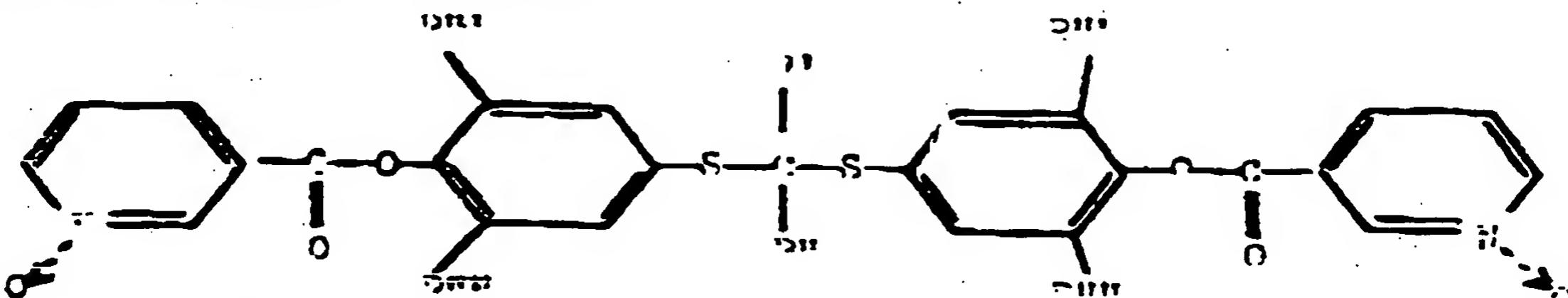
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-2,2
pentane

Digitized by srujanika@gmail.com

1°. produits industriels constitutifs des catégories définies par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle la fonction $\text{K}-\text{oxyde}$ est facultative:

R' représente un reste alcoolique lié à un atome d'hydrogène.

2^e représente un reste lithique en état.

R^{II} rappresenta un resto ternarioyle o tertiobutile;

Σ^{H} represents the rest absorption line.

15 2°. Produit industriel conforme à la procédure revérification constitué par le Bis(nicotinol-1- β -D-ribityl- α -methylthio) 2,2 propene

5°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les catégories suivantes :

Eis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoyloxy)-4 di*tert*-butyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Eis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phenylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoyloxy)-4-*t*ertiarybutyl-5,5-phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiaryl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(ricetinoyloxy)-4-methyl-3-tertbutyl-1-phenylthio)-2,2-propane

Bis(nicotinoyloxy)-4-isotopoly-3'-methylbutyl-5-phénylthio)-2,2-propan

Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoyloxy)-4-isopropyl-2-tertbutyl-5-phenylthio)-2,

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitutive, aux termes des conditions suivantes :

30 Bis(*N*-*o*-mynicotinoyloxy-4 *tert*-butyl-3,5-dihydrothio)-2,2-propane

Bis(nicotinoyloxy-4-dinitrophenyl-3,5-thiophethic)-1,1-propane

Bis(*N*-arynicotinoyloxy)-4-tert-butyl-3,5-phenylthio)-1,1-ethane

Bis(2-exo-*tert*-butyloxy)-4 ditertiobutyl-5,5 phénylethane)-2,2 butane

Bis(L-cysteinicotinovloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

5 Bis(2-oxo-2-oxazoline)-4 ditertiaoaryl-3,5-thiethio-2,2-tropane

$\text{Et}_2\text{N}(\text{K}-\text{oxyisotiocayloxy})-\text{4 déthyl-3 tertiacbutyl-5 phénylthio)-2,2 tropone}$

Eis(4-oxo-4-tert-butyl-3-isopropyl-5-thioxothio)-2,2-

INTRODUCTION

Eis(*N*-*oxyisotiroxory*)-4-*isopropenyl*-5-*tert*-*butyl*-5-*phthalic*)-1,1-

40 éthane

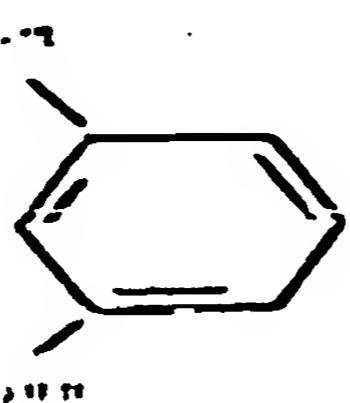
71 12107

2133024

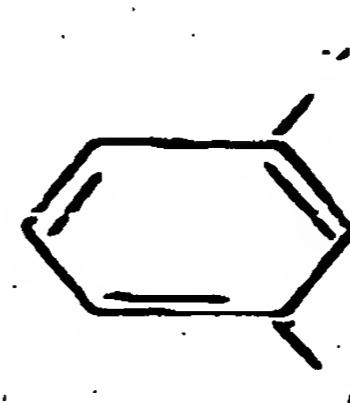
1. bis(4-oxo-4-phenylbutyl)-bis(2-methyl-3-tertioctyl-5-phenoxythio)-2,2
propane

2°. Procédé de synthèse en considérant dans l'étape d'un halogénéure ou
d'un chlorogénéure d'alkyne ou d'un alkene formé par réaction sur un
bis(4-oxo-4-phenylbutyl) alcool obtenu par la réaction décrite II
procédé.

10



11



3°. Dans laquelle R', R'', R''', R''' sont comme il est dit dans la première
revendication.

4°. Procédé conforme à la revendication 3 caractérisé par la présence
de dans le réactif minéral d'une base aliphatique ou d'une amine tertiaire
ou une amine primaire et/ou secondaire.

5°. Procédé conforme à la revendication 3 caractérisé par l'emploi d'un
alcool O-sulfonéthiole du bis(4-oxo-4-phenylbutyl) alcool de formule II.

20